Plus

Vendredi 9 décembre 2011

Encéphalomyélite myalgique: Consensus international sur les Critères de l'E.M.

Encéphalomyélite myalgique:

Consensus international sur les Critères de l'E.M..

Article d'abord publié en ligne: 22 AUG 2011

DOI: 10.1111/j.1365-2796.2011.02428.x

Journal of Internal Medicine

Volume 270 , Issue 4 , pages 327-338 , Octobre 2011

ABREGE à l'usage des patients:

Traduction française pour l'Association Française du Syndrome de Fatigue Chronique et de Fibromyalgie, ME-CFS/SPID: Dr. A. Rose.

AUTEURS: Carruthers BM, van de Sande MI, De Meirleir KL, Klimas NG, Broderick G, T Mitchell, Staines D, Powles ACP, Speight N, R Vallings, Bateman L, Baumgarten-Austrheim B, Bell DS, Carlo-Stella N , Chia J, Darragh A, D Jo, Lewis D, Lumière AR, Marshall-Gradisbik S, Mena I, Mikovits JA, Murovska M, ML Pall, Stevens S (Indépendant, Vancouver, BC, Canada; indépendants, Calgary, AB, Canada; Département de Physiologie et de Médecine, Vrije Universiteit de Bruxelles, Himmunitas Fondation, Bruxelles, Belgique; Département de médecine, Université de Miami Miller School of Medicine et Miami Veterans Affairs Medical Center, à Miami, Floride, Etats-Unis, Département de médecine, Université de l'Alberta, Edmonton, AB, Canada; consultant honoraire pour NHS à Peterborough / Cambridge, Lowestoft, Suffolk, Royaume-Uni; Gold Coast Unité de santé publique, Southport, dans le Queensland; sciences de la santé et de médecine, Université Bond, Robina, Queensland, Australie; Faculté de Santé Sciences, l'Université McMaster et St Joseph de Hamilton, Hamilton, ON, Canada; indépendants, Durham, Royaume-Uni; Howick la Santé et du Centre médical, Howick, Nouvelle-Zélande; Clinique de consultation fatigue, Salt Lake Regional Medical Center; médecine interne, médecine familiale, Université de l'Utah, Salt Lake City, UT, États-Unis; EM / SFC Centre, Oslo University Hospital HF, Norvège; département de pédiatrie, Université de l'État de New York, Buffalo, NY; indépendants, Pavie, en Italie; Harbor-UCLA Medical Center, Université de Californie, Los Angeles, CA; EV Med recherche, Lomita, Californie, Etats-Unis, l'Université de Limerick, Limerick, en Irlande; Clinique de la douleur, Konyang University Hospital, Daejeon, Corée; Donvale Spécialiste Medical Centre, Donvale, Victoria, Australie; ministères ou anesthésiologie, la neurobiologie et d'anatomie, Université de l'Utah, Salt Lake City, Utah, États-Unis; sciences de la santé et de médecine, Université Bond, Robina, Queensland, Australie; Département de Médecine Nucléaire, Clinica Las Condes, Santiago, Chili; Whittemore Peterson Institute, Université du Nevada, Reno, NV, Etats-Unis; Miwa Naika Clinique, Toyama, Japon, A. Kirchenstein Institut de microbiologie et de virologie, Université de Riga Stradins, Riga, Lettonie; Département de biochimie et de sciences médicales de base, la Washington State University, Portland, OR; Département des Sciences du Sport, Université des Etats-Unis Pacifique, Stockton, Californie). Encéphalomyélite myalgique:

Abrégé: Consensus international: Critères. (révision). *Intern J Med* 2011; **270** : 327-338.

L'étiquette "Syndrome de fatigue chronique" (SFC) a persisté pendant de nombreuses. Au vu des recherches les plus récentes et de l'expérience clinique qui plaident très fortement pour une inflammation généralisée et une pathologie neurologique multi-systémique, il est plus approprié et correct d'utiliser le terme «**encéphalomyélite myalgique**» (E.M.). Ce terme est également compatible avec la classification neurologique de l'E.M. dans la Classification internationale des maladies de l'Organisation mondiale de la santé (CIM G93.3). En conséquence, un Comité de Consensus international composé de cliniciens, chercheurs, professeurs d'enseignement et d'un avocat indépendant des patients a été formé dans le but d'élaborer des critères basés sur les connaissances actuelles. Treize pays et un large éventail de spécialités étaient représentés.

Introduction

L'Encéphalomyélite myalgique (EM), également appelée dans la littérature le syndrome de fatigue chronique (SFC), est une maladie complexe comprenant un dérèglement profond du système nerveux central (SNC) [1-3] et du système immunitaire [4-8], un dysfonctionnement du métabolisme cellulaire énergétique et du transport ionique [9-11] et des anomalies cardio-vasculaires [12-14

Critères du Consensus international

La période de 6 mois d'attente avant le diagnostic n'est plus nécessaire. Aucune autre maladie exige en effet que le diagnostic soit postposé jusqu'à ce que le patient ait souffert de l'affliction pendant six moisUtiliser le terme «fatigue» en tant que nom d'une maladie lui donne une importance exclusive et a été le critère le plus mal utilisé et le plus déroutant . Aucune autre maladie comportant de la "fatigue" a vu le terme " «fatigue chronique» attaché à son nom - par exemple, le cancer / fatigue chronique; la sclérose en plaques / fatigue chronique - sauf… l' EM / SFC. La fatigue dans d'autres conditions est généralement proportionnelle à l'effort ou à la durée avec une récupération rapide et se reproduira dans la même mesure avec le même effort ou durée effectués le jour même ou le lendemain. Le seuil pathologiquement bas de fatigabilité des E.M. décrite dans les critères suivants se produit souvent avec un effort physique ou mental minime et avec la capacité réduite à entreprendre la même activité le même jour ou durant plusieurs jours.

Les critères du consensus international (tableau 1) identifient des schémas caractéristiques, uniques et distincts, des groupes de symptômes de l'E.M..

Les critères sont supportés par la recherche

Les symptômes retrouvés dans nos critères sont soutenus par une étude de plus de 2500 patients qui a déterminé quels symptômes présentaient la plus grande efficacité pour identifier les patients atteints d''E.M. .

L'objectif principal de ce consensus est d'établir une série de critères cliniques plus sélectifs permettant d'identifier les patients présentant un épuisement neuro-immunitaire, associé à un seuil pathologiquement bas de fatigabilité et à une nette aggravation des symptômes dans les suites d'un effort

Epuisement "neuro-immunitaire" post-exercice (ENPE)

"Malaise"':… soit un vague sentiment de malaise ou de fatigue [41] - est un mot imprécis et inadéquat pour ces pathologies à bas seuil de fatigabilité et pour décrire les symptômes post-exercicesDe nombreux articles documentent des réponses biologiques anormales à l'effort, comme la perte de l'effet revigorant de l'exercice [20], un seuil de douleur diminué [47-49], une diminution de l'oxygène du sang cérébral et du débit volumique [50-53], une diminution de la fréquence cardiaque maximale [54], un apport d'oxygène aux muscles déficient [55], des taux élevés de métabolites de l'oxyde nitrique [56] et une aggravation des autres symptômes [57]. Les patients atteignent le seuil anaérobique et l'effort maximal à un niveau beaucoup plus faible de consommation d'oxygène [58]. Les effets d'épuisement prolongé après activité sont retrouvés comme une hyperactivité des afférences sensorielles du cerveau, [59] ce qui est interprété par le patient comme douleur et fatigue [29], l'activité des cytokines est surélevée [60], le retard dans la survenue des symptômes [61] et une période de récupération d'au moins 48 h sont observés[57]. Quand un test d'exercice a été donné sur deux jours consécutifs, certains patients ont connu une baisse allant jusqu'à 50% de leur capacité à produire de l'énergie lors de ce second test [62]. Tant l'exercice sous-maximal que l'exercice physiologique auto-régulé et limité aboutissent à un malaise. [48].

Des troubles neurologiques

Des anomalies pathologiques structurelles et fonctionnelles [3] dans le cerveau et la moelle épinière suggèrent un dérèglement du système de contrôle du système nerveux central et de son réseau de communications [62], ce dérèglement joue un rôle crucial dans la déficience cognitive et les symptômes neurologiques [20]. L'inflammation des ganglions de la racine dorsale de la moëlle épinière, sentinelles de l'information sensorielle périphérique voyageant vers le cerveau, a été observée dans les autopsies de moelles épinières (Chaudhuri A. , Royal Society of Medicine, Meeting 2009). Des protéomes identifiés dans le liquide céphalo-rachidien permettent de distinguer les patients ayant été traités pour la

maladie de Lyme, des témoins sains [63]. Les études de Neuro-imagerie montrent des lésions irréversibles punctiformes [64], une réduction approximative de 10% en volume de la matière grise [65, 66], une hypoperfusion [50, 67-71] et un hypo-métabolisme du tronc cérébral [1]. Des niveaux élevés de lactate dans les ventricules latéraux sont compatibles avec une diminution du débit sanguin cortical, un dysfonctionnement mitochondrial et un stress oxydatif [72]. La recherche suggère que le dérèglement du SNC.(Système Nerveux Central) et du système nerveux autonome modifie le traitement de la douleur et des afférences sensorielles [29, 47, 73, 74]. La perception par les patients que des tâches mentales simples exigent un effort substantiel est appuyé par des études de scanner (IRM fonctionnel) du cerveau qui indiquent une activité anormalement importante dans d'avantage de régions cérébrales lors du traitement des informations auditives et cognitives spatiales [75-77]. Une faible capacité d'attention et de mémoire de travail sont d'importants symptômes invalidants [20, 75, 78].

Déficience immunitaire

La plupart des patients ont comme point de départ de cette affection une atteinte infectieuse aiguë comprenant des symptômes grippaux et/ou respiratoires. Une large gamme d'agents infectieux a été signalée dans les sous-ensembles de patients, y compris le Rétro-Virus Xénotropique de la leucémie murine (XMRV) [79] et d'autres virus en cause dans la leucémie murine (MLV) [80], des entérovirus [81-83] , le virus Epstein-Barr [84], l'Herpès virus humain 6 et 7(HHV6, 7) [85-87], les Chlamydias [88], le cytomégalovirus [89], le parvovirus B19 [90] et Coxiella burnetti [84]. Une infection chronique d'entérovirus gastrique et des niveaux anormaux de bactéries produisant de l'acide D-lactique dans le tractus gastro-intestinal ont été observés [82, 91 Les publications décrivent une diminution naturelle des fonctions et du rôle d'alerte des "cellules tueuses" naturelles, des profils anormaux des facteurs de croissance, une diminution des neutrophiles et des pics physiologiques de Th1, avec une évolution vers un profil Th2 [4-8, 92, 93]. Une activation immunitaire chronique [27], avec augmentation des cytokines inflammatoires, des allèles pro-inflammatoires [4-8, 94-96], des chemokines et des lymphocytes T et une dysrégulation de la ribonucléase L antivirale (RNase L) [62, 97-100] Tout ceci pouvant jouer un rôle dans l'apparition de symptômes grippaux, qui apparaissent de façon aberrante en réponse à l'effort [5, 92].

Production d'énergie / troubles du transport ionique cellulaires:

La symptomatologie clinique est cohérente avec une déficience sévère de l'énergie et suggère un dérèglement ou mauvaise régulation du métabolisme énergétique cellulaire des mitochondries et du transport des ions avec atteinte des canalicules de transport[9-11, 100, 101]. Une rétro-action (feedback) biochimique positive, appelée «NO/ONOO- cycle» peut jouer un rôle dans le maintien de la nature chronique de l'EM., tandis que la présence d'un stress oxydatif [102-104], l'élévation des cytokines inflammatoires [94-96] et le dysfonctionnement mitochondrial [105 -108] peuvent favoriser une circulation sanguine réduite et une vasculopathie [106, 107].

Les résultats de «petit coeur» avec chambre ventriculaire gauche réduite et mauvaise performance cardiaque dans des groupes de patients [109, 110] sont en accord avec les rapports antérieurs de dysfonction cardiaque et ventriculaire gauche [13, 111, 112], qui prédisposent à l'intolérance orthostatique [14, 113] . Une pression artérielle basse avec une variation diurne exagérée peut être due à une régulation anormale de la pression artérielle [114]. Une sécrétion altérée, avec réduction, de la production de cortisol pendant et après l'exercice peut être observéeDes anomalies vasculaires mesurables suggèrent que le cerveau ne reçoit pas suffisamment de sang circulant en position verticale [12, 113], ce qui est intensifié en restant debout sur-place, comme cela arrive dans une ligne pour payer à la caisse d'une épicerie. Une réduction significative de la variabilité du rythme cardiaque pendant le sommeil est associée à une faible qualité du sommeil et suggère un état d'hypervigilance permanente du système nerveux (Ortho-)sympathique [116].

L'identification clinique

***La gravité des symptômes* doit se traduire par une réduction de 50%, ou plus, du niveau d'activité du patient par rapport à son activité avant sa maladie pour un diagnostic d'EM.**

Stades:

léger à modéré: environ 50% de réduction de l'activité,

modéré: patient la plupart du temps confiné à la maison,

sévère: patient la plupart du temps au lit et très grave: "cloué au lit" et dépendant de l'aide externe pour les fonctions physiologiques.

- 4

La hiérarchie des symptômes et leur sévérité devrait être établie périodiquement afin d'aider à orienter et surveiller le traitement.

- 5

Critères des sous-groupes: l'épuisement "neuro-immunitaire" après exercice (physique ou cérébral) est la caractéristique principale. Il peut être utile de distinguer les sous-groupes en fonction de critères selon un schéma établi en fonction des symptômes prépondérants pour distinguer des groupes de type : *neurologiques*, *immunitaires*, faiblesse du *métabolisme* énergétique/transport ionique …(ces symptômes sont cependant couramment présents et se recouvrent dans différents sous-groupes).

- 6

Séparer les symptômes primaires des symptômes secondaires et aggravants. Distinguer les complexes de symptômes primaires engendrés par la maladie elle-même des effets secondaires dus à la maladie, tels que l'anxiété au sujet de problèmes financiers éventuels. Déterminer les effets et le fardeau des facteurs aggravants tels que le stress excessif du à un environnement à "rythmes accélérés, ou l'exposition à des toxines.

- 7

Déterminer le fardeau total de la maladie en évaluant la sévérité des symptômes, leur interaction et impact globale. Considérer tous les aspects de la vie du patient - physiques, occupations, activités éducatives, sociales et personnelles de la vie quotidienne. Les patients qui sélectionnent leurs activités peuvent être en mesure de faire une activité relativement importante en éliminant ou en réduisant fortement les autres activités de leur vie.

. Tableau 1 Encéphalomyélite myalgique: critères de consensus international

● cliniques et recherche. Adulte et pédiatrique .

L'Encéphalomyélite myalgique est une maladie neurologique acquise avec des dysfonctionnements complexes globaux. Dérèglement pathologique des systèmes nerveux, immunitaire et endocrinien, avec altération du métabolisme énergétique cellulaire et du transport des ions sont des caractéristiques majeures.

Un patient doit remplir les critères **d''épuisement neurologique après exercice (A)**, au moins un symptôme parmi trois catégories **de troubles neurologiques (B),** au moins un symptôme parmi trois catégories de **troubles immunitaires** / **gastro-intestinaux / génito-urinaires (C)**, et au moins un symptôme du **métabolisme énergétique** / déficience de transport d'ions **cellulaire(D).**

A. épuisement neuroimmunitaire Post-exercice(ENPE): obligatoire

Cette fonction cardinale est une incapacité pathologique à produire suffisamment d'énergie à la demande avec des symptômes importants surtout dans les domaines neuro-immunitaires. Les caractéristiques sont les suivantes:

1. Fatigabilité Marquée, rapide, physique et/ou cognitive, en réponse à l'effort, qui peut être minime, comme les activités de la vie quotidienne ou de simples tâches mentales, qui cependant peuvent être débilitantes et provoquer une rechute.

2. Exacerbation des symptômes Post-exercice: *par exemple des symptômes grippaux aigus, douleur et aggravation des autres symptômes.*

3.Un épuisement Post-exercice qui peut survenir immédiatement après l'activité ou être retardé de quelques heures ou quelques jours.

4. Période de récupération prolongée, prenant généralement 24 h ou plus. Une rechute pouvant durer plusieurs jours, des semaines ou plus.

5. Seuil bas de fatigabilité physique et mentale (manque d'endurance) résultant en une réduction substantielle du niveau d'activité par rapport à l'activité avant-maladie.

B. Déficiences neurologiques:

Au moins un symptôme des trois catégories de quatre symptômes suivants:

1. Déficiences neurocognitives

a. Difficulté du traitement de l'information: pensée , ralentie, concentration altérée: *par exemple: confusion, désorientation, surcharge cognitive, difficultés à prendre des décisions ,ralenti de la parole, dyslexie acquise ou à l'effort.*

b. Perte de mémoire à court terme: *par exemple*, *difficulté de se souvenir ce qu'on voulait dire, de ce que l'on disait, à trouver ces mots, à se rappeler d'une information* , *mémoire de travail pauvre.*

2. Douleur

a. Maux de tête: *par exemple, maux de tête chroniques, généralisés qui impliquent souvent des douleurs oculaires, ou rétro-oculaires ou à l'arrière de la tête pouvant être associées à une tension musculaire cervicale; de la migraine; des céphalées de tension.*

b. Douleur Significative dans les muscles, jonctions musculo-tendineuses, articulaires, abdominale ou thoracique. Elle est de nature non-inflammatoire et migre souvent. *ex.: hyperalgésie généralisée*, *ou douleur généralisée (pouvant répondre à des critères de fibromyalgie), douleur myofasciale ou rayonnante.*

3. Les troubles du sommeil

a. Sommeil perturbé: des *insomnies, ou un sommeil prolongé, siestes comprises, occupant parfois la plupart de la journée et restant éveillé presque toute la nuit, des réveils fréquents, ou se réveillant beaucoup plus tôt qu'avant le début de la maladie; rêves importants et fréquents / cauchemars.*

b.Sommeil non réparateur: *par exemple, se réveiller en se sentant épuisé, indépendamment de la durée du sommeil, somnolence diurne.*

4. Troubles moteurs ou de la perception Neurosensorielle.

a. Perceptions neurosensorielles: *par exemple . incapacité à concentrer la vision, hyper-sensibilité à la lumière, au bruit, aux vibrations, odeurs, au goût ou au toucher; trouble de la perception profonde. (propioceptif profond).*

b. Moteur: *faiblesse musculaire, trémulations musculaires, une mauvaise coordination musculaire, perte d'équilibre en station debout, ataxie.*

Notes: les déficiences neurocognitives *, signalées ou observées, s'accentuent avec la fatigue.* ***Des phénomènes de surcharge*** *peuvent être évidents quand deux tâches sont réalisées simultanément* ***. Les troubles du sommeil*** *sont généralement exprimés par un sommeil prolongé, parfois de façon extrême, dans la phase aiguë et souvent se transformer en inversion du sommeil dans la phase chronique.* ***Des perturbations motrices*** *peuvent ne pas être évidentes dans les cas légers ou modérés, mais, dans les cas graves, une démarche anormale et un test de Romberg positifs peuvent être observés.*

C. immunitaires, des troubles gastro-intestinaux et génito-urinaires:

Au moins un symptôme dans trois des cinq catégories suivantes:

1. Symptômes pseudo-grippaux pouvant être récurrents ou chroniques et typiquement s'activant ou s'aggravant à l'effort: *exemples: maux de gorge, sinusite, ou ganglions lymphatiques cervicaux ou axillaires hypertrophiés ou sensibles à la palpation.*

2. Susceptibilité aux infections virales avec des périodes de récupération prolongée.

3. Tractus gastro-intestinal: *nausées, douleurs abdominales, des ballonnements, syndrome du côlon irritable.*

4. Génito-urinaire: par exemple, *urgences urinaires ou pollakiurie, nycturie.*

5. Sensibilités *à la nourriture, aux médicaments, aux odeurs ou aux produits chimiques.*

D. Production d'énergie / transports déficiences cellulaires: Au moins un symptôme:

1. Cardiovasculaire: ***par exemple incapacité à tolérer une position verticale - intolérance orthostatique, hypotension- syndrome de tachycardie orthostatique posturale , palpitations avec ou sans arythmie cardiaque, vertiges, étourdissements.***

2. Respiratoire: *impression de manque d''air, une respiration laborieuse, de la fatigue des muscles de la paroi thoracique.*

3. Perte de stabilité thermostatique: *par exemple une température corporelle sous-normale, avec des fluctuations diurnes, des épisodes de transpirations (nocturnes), des impressions récurrentes de fièvre avec ou sans fièvre de faible intensité, des extrémités froides.*

4. Intolérance aux températures extrêmes.

Notes: *L'intolérance orthostatique peut être retardée de plusieurs minutes.*

Considérations pédiatriques:

Les symptômes peuvent progresser plus lentement chez les enfants que chez les adolescents ou les adultes. En plus de l'épuisement neurologique post-exercices, les symptômes les plus évidents ont tendance à être neurologiques: maux de tête, troubles cognitifs et troubles du sommeil.

Notes: *Les fluctuations et la hiérarchie dans la sévérité des symptômes ont tendance à varier plus rapidement et plus radicalement que chez les adultes.*

Classification

--- Encéphalomyélite myalgique

--- Encéphalomyélite myalgique atypique : elle répond aux critères de l'épuisement neuro-immunitaire post-exercice, mais présente deux symptômes en moins parmi les critères nécessaires. Perturbation du sommeil ou Douleur peuvent être absents dans des cas rares.

Exclusions: *Comme dans tous les diagnostics, l'exclusion des diagnostics alternatifs est réalisée par l'histoire du patient, l'examen physique, et les examens de laboratoire / biomarqueurs éventuels. Il est possible d'avoir plus d'une maladie, mais il est important que chacune soit identifiée et traitée.* ***Les*** **troubles psychiatriques primaires, somatoformes et les toxicomanies sont exclues. Sur le plan pédiatrique:** « *la phobie primaire »de l'école.*

Entités co-morbides: . fibromyalgie, syndrome de douleur myofasciale, syndrome de l'articulation temporo-mandibulaire, syndrome du côlon irritable, cystite interstitielle, syndrome de Raynaud, prolapsus de la valve mitrale, migraines, allergies, sensibilités chimiques multiples, thyroïdite d' Hashimoto, syndrome de Sjögren, dépression réactionnelle, *migraine et syndrome du côlon irritable peuvent précéder l'E.M., mais lui deviennent ensuite associés. Fibromyalgie et E.M. peuvent se chevaucher.*

Share

Par Chronimed
Mercredi 7 décembre 2011

Le virus de la Grippe H5N1 muté au laboratoire : la fièvre monte

H5N1 muté au laboratoire : la fièvre monte

Amsterdam, le mercredi 7 décembre 2011 –
La perspective d'une nouvelle pandémie grippale aussi meurtrière que les épidémies du siècle dernier (telle la « grippe espagnole ») continue à inquiéter fortement scientifiques, autorités sanitaires et opinion publique. Si le virus A(H1N1) apparu au printemps 2009 n'a heureusement pas été à l'origine du désastre redouté, beaucoup de chercheurs nourrissent toujours de fortes appréhensions vis-à-vis du virus A(H5N1) responsable de la grippe aviaire. Cette crainte des scientifiques s'explique notamment par la haute virulence de ce virus grippal chez l'homme, avec un taux de mortalité atteignant 58 % parmi les 600 personnes qui en ont été infectées depuis 2003. Or, si pour l'heure la transmission du virus d'homme à homme a été restreinte à quelques très rares cas, les chercheurs redoutent que l'émergence de mutations spécifiques permette au virus de le faire plus facilement.

« Comparé à lui, l'anthrax ne fait pas peur du tout »
Cette piste de réflexion était notamment au cœur des travaux de l'équipe de Ron Fouchier, chercheur néerlandais très réputé pour son expertise en matière de virus grippaux. Leurs travaux ont tout naturellement porté sur le furet, le modèle le plus fiable pour étudier le comportement des virus grippaux chez l'homme. Le virus auquel ces animaux ont été exposés présentait cinq mutations génétiques par rapport à la souche de virus A(H5N1) la plus fréquente. Chacune de ces modifications génétiques a déjà été retrouvée dans la nature, mais elles n'ont jamais été présentes conjointement dans un seul virus. Très vite, il est apparu que ce virus créé en laboratoire se transmettait très facilement entre les animaux, sans rien perdre de sa virulence. La dangerosité du virus ainsi obtenu est donc extrêmement élevée. Membre du National Science Advisory Board for Biosecurity (NSABB) des Etats-Unis, Paul Jeim n'hésite pas même à le comparer au charbon. « *Je ne connais aucun organisme qui fasse aussi peur que celui-là. Comparé à lui, l'anthrax ne fait pas peur du tout* ».

Des travaux très utiles face à la menace du virus H5N1
On le voit, cette prouesse scientifique présentée en septembre lors d'un congrès de spécialistes des virus grippaux réunis à Malte fait l'objet de très nombreux commentaires. Certains vont jusqu'à considérer que de tels travaux n'auraient jamais dû être menés. Une analyse bien trop extrême pour de nombreux observateurs, dont Jean-Claude Manuguerra, directeur de la Cellule d'intervention biologique d'urgence de l'Institut Pasteur qui rappelle dans le Figaro. « *Ron Fouchier (…) a émis une hypothèse et l'a validée. C'est une démarche purement scientifique, qui permet d'apporter des informations intéressantes sur les mutations génétiques qui donnent sa transmibilité au virus* ». Ron Fouchier, qui a tenu à rappeler qu'il avait obtenu pour mener cette expérience le feu vert des autorités néerlandaises, a lui-même souligné comment grâce à ses travaux : « *Nous savons aujourd'hui quelles mutations surveiller, ce qui, en cas d'épidémie permettra de la stopper avant qu'il ne soit trop tard. Mieux encore, cette découverte va permettre de développer à temps des vaccins et des médicaments* ».

Les Américains opposés à la publication des résultats
Si la question de la pertinence d'une telle étude semble donc tranchée, la controverse est bien plus nourrie en ce qui concerne la publication des résultats des manipulations de Ron Fouchier. L'équipe néerlandaise a déjà transmis ses données à la revue Science. Cependant, avant de rendre public le détail des travaux, le comité éditorial du prestigieux magazine a sollicité l'avis du NSABB. Or, ce dernier vient de s'opposer très clairement à la publication. « *Les bénéfices de cette publication ne surpassent pas le danger que représente le fait de révéler comment reproduire ce virus* » observe dans le New Scientist Thomas Ingelsby, membre du NSABB et du centre de biosécurité de l'université de Pittsburgh en Pennsylvanie. De son côté, Michaël Osterholm, directeur du Center for Infectious Disease and Policy (Minnesota) se montre favorable à une présentation partielle des résultats mais prévient : « *Nous ne voulons pas donner à des personnes mal intentionnées un mode d'emploi pour transformer quelque chose de mauvais en autre chose de très mauvais* ». Pour l'heure, la réponse définitive de Science, après l'émission de cet avis du NSABB non contraignant, n'est pas encore connue.

De la publication des travaux à la conservation du virus
L'affaire n'est cependant pas sans précédent. En octobre 2005, les travaux de chercheurs américains parvenus à séquencer le virus de la grippe espagnole grâce au prélèvement d'un poumon d'une femme décédée en 1918 en Alaska et enterrée dans le permafrost, avaient soulevé une polémique similaire. Mais à l'époque, le NSABB avait considéré que les risques d'une mise à disposition de ces données étaient inférieurs aux avantages attendus (faut-il y voir ici une préférence accordée à des chercheurs américains ?). En tout état de cause, ces questions relatives à la publication des travaux de Ron Fouchier en appellent d'autres relatives à la nécessité ou non de détruire le virus obtenu par l'équipe néerlandaise. Pour Jean-Claude Manuguerra, celle-ci semble s'imposer.

Aurélie Haroche

Share

Par Chronimed
Mercredi 7 décembre 2011

De la variabilité du diagnostic en psychiatrie

De la variabilité du diagnostic en psychiatrie

L'un des reproches souvent faits aux psychiatres concerne la (prétendue ?) labilité de leurs diagnostics.
On dit ainsi que l'OMS aurait constaté, dans une étude ancienne, la variabilité importante des pathologies avancées, chez des patients réexaminés par des professionnels différents.
Réelle ou fantasmée, une telle subjectivité des psychiatres dans l'énoncé d'un diagnostic a alimenté le rejet des « *étiquettes* » nosographiques par les adeptes du mouvement antipsychiatrique.
Comme le souligne l'éditorialiste de The American Journal of Psychiatry, les « *efforts pour améliorer la validité des diagnostics psychiatriques* » doivent donc faire l'objet d'une attention constante.
Mais l'évaluation de la stabilité des diagnostics est une démarche rarement entreprise, en raison notamment des difficultés logistiques (nécessité d'un « *groupe stable d'investigateurs sur une longue période* »).
William Coryell commente les constatations d'une étude prospective[1] de ce type examinant la stabilité des diagnostics au long d'un suivi de dix ans, chez 470 sujets vus à l'origine pour des « *troubles psychotiques* » (*psychotic disorders*).
Ses auteurs observent en effet une évolution des diagnostics dans le temps.
Au départ, la *distribution* des diagnostics était la suivante :
29,6 % de troubles schizophréniques ou apparentés ;
21,1 % de troubles bipolaires avec caractéristiques psychotiques ;
17 % de dépression sévère avec caractéristiques psychotiques ;
2,4 % de psychose induite par une drogue, le solde étant étiqueté « *autres psychoses* ».
Mais dix ans après, la distribution de ces diagnostics a évolué :
près de la moitié des patients (49,8 %, soit 20 % de plus) sont alors considérés comme schizophrènes ;
le nombre de diagnostics de troubles bipolaires a augmenté dans une moindre mesure (24 %, soit 3 % de plus) ;
celui des dépressions sévères avec caractéristiques psychotiques a baissé (à 11,1 %), et celui de psychose induite par une substance s'est au contraire accru (ayant presque triplé pour atteindre 7 %).

Globalement, une modification du diagnostic a concerné « *à un moment ou à un autre* » plus de la moitié des patients (50,7 %).
Si « la plupart des diagnostics » initiaux de schizophrénie ou de troubles bipolaires (respectivement 89,2 % et 77,8 %) sont conservés à 10 ans avec « *une stabilité remarquable* », on constate que la « reconnaissance » d'une schizophrénie intéresse, une décennie plus tard, un tiers supplémentaire de patients (+32 %).
Ces décalages diagnostiques reflètent des modifications perçues cliniquement.
En particulier, 15 % des sujets considérés au départ comme « *bipolaires* » sont étiquetés ensuite « *schizophrènes* », en général du fait de l'augmentation de la symptomatologie négative et d'une pauvreté de leur socialisation.
L'auteur de l'éditorial remarque aussi que les symptômes d'hypomanie et les antécédents familiaux de troubles bipolaires peuvent aider à reconnaître plus tôt les sujets bipolaires.
En définitive, comme le risque de « mauvais diagnostic » (risk of being misclassified) à un stade précoce de la maladie est réel, « y compris plus de deux ans après la première hospitalisation », les auteurs de l'étude citée, Bromet et al., conseillent de « *réévaluer le diagnostic à chaque moment du suivi.* »

[1] Evelyn J. Bromet & al. : « *Diagnostic shifts during the decade following first admission for psychosis* » Am J. Psychiatry 2011; 168-11: 1186–1194.

Dr Alain Cohen

William Coryell : Diagnostic instability : how much is too much ? Am J Psychiatry, 2011; 168-11: 1136–1138.

Share

Par Chronimed
Mardi 6 décembre 2011

Accélération du développement pour un vaccin contre le HIV.

Nature **464**, 161-162 (11 March 2010) | doi:10.1038/464161a; Published online 10 March 2010

Accelerating HIV vaccine development

Wayne C. Koff1

Abstract

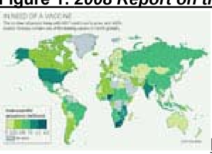
Translational-research programmes supported by flexible, long-term, large-scale grants are needed to turn advances in basic science into successful vaccines to halt the AIDS epidemic, says Wayne C. Koff.

The world needs a vaccine as soon as possible to help halt the inexorable spread of HIV. But vaccine development has not kept pace with breakthroughs in basic science. However, during the past year, advances in vaccine research and development (R&D) have generated great excitement. These include the first, partial protection in humans by an HIV vaccine1; identification of a new target for broadly neutralizing antibodies on HIV's surface2; and evidence for significant vaccine-induced control of simian immunodeficiency virus (SIV) in non-human primates3.
New leads for vaccine discovery should come from linking HIV vaccine research with the broader field of viral immunology, and understanding the early events in HIV pathogenesis — as recommended elsewhere in this issue of*Nature*4, 5. Translational-research programmes need to be expanded to connect this basic science with existing vaccine-development tools, including hypothesis-driven clinical trials to assess novel immunogen designs. This will probably require solutions to two problems that have remained unsolved for more than 20

years: the design of immunogens to elicit broadly neutralizing antibodies to prevent HIV infection, and the design of immunogens to elicit robust cellular immune responses to control HIV infection.

Most importantly, the field should launch flexible, large-scale, long-term funding mechanisms ideally by the beginning of 2011 that invest in multidisciplinary teams rather than in projects. Such mechanisms would foster greater innovation and shorten the timeline to a safe and effective HIV vaccine (fig. 1).

Figure 1: *2008 Report on the global AIDs epidemic* (UNAIDS, 2008)


High resolution image and legend (80K)

The neutralizing-antibody problem

Licensed viral vaccines protect against disease by priming the immune system before pathogen exposure. This generates antibody responses that can prevent infection, and cellular responses that target and eliminate virus-infected cells. Virus-specific neutralizing antibodies bind to proteins on the surface of viral particles and stop them from infecting host cells. Neutralizing antibodies can also bring about the destruction of virus-infected cells, via cellular effector mechanisms. Where natural virus infection elicits robust neutralizing-antibody responses, vaccines have been developed by using attenuated versions of the live virus (such as for measles, mumps and rubella); inactivation (for polio); and virus surface protein subunits or virus-like particles (for hepatitis B and human papilloma virus).

There are, however, three formidable obstacles for vaccine developers attempting to raise HIV-specific neutralizing antibodies. First, the virus is hypervariable so a vaccine must elicit broadly neutralizing antibodies to counter myriad circulating isolates of HIV. Second, the target for broadly neutralizing antibodies, the envelope spike, is very unstable and so is difficult to recreate in a form that can act as a vaccine[6]. Lastly, most highly conserved targets for HIV-neutralizing antibodies are hard to access on the virus spikes[7]. However, broad and potent neutralizing antibodies against HIV have been identified from HIV-infected subjects[8], demonstrating the feasibility of inducing such antibodies. Unfortunately, experimental attempts to elicit such antibodies have to date universally failed.

Recent technological advances — in structural biology, cryoelectron tomography, computational biology, B-cell immunobiology, and high-throughput robotic micro-neutralization screening assays — have been brought together to try to 'reverse engineer' a solution to this problem[9]. These studies may inform the rational design of vaccines against other highly variable viruses such as influenza and hepatitis C. This approach identifies infected subjects with broadly neutralizing serum antibody responses, isolates the corresponding broadly neutralizing monoclonal antibodies (bnMAbs), characterizes the interaction of these bnMAbs with the virus envelope, and then engineers immunogens based on this information.

However, in an era of global economic uncertainty, the multidisciplinary centres and consortia likely to be required to adequately address this problem are currently too few and in jeopardy of not achieving critical mass or long-term commitment. This is due in large part to increasingly restrictive funding mechanisms such as milestone based, short-term, project-specific funding.

The cellular immune-response problem

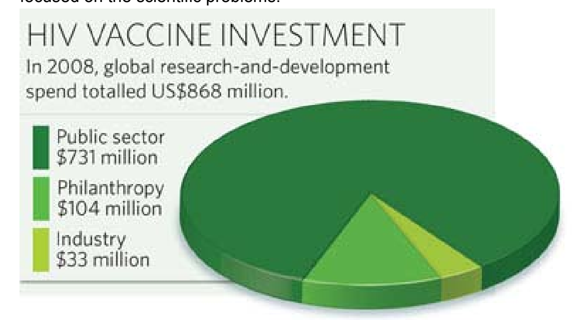
Several lines of evidence, from human HIV natural history and simian immunodeficiency virus (SIV) studies, suggest that cell-mediated immune responses are required to control HIV by keeping the viral load very low or undetectable. Because control of infection is required to prevent disease, and as the best licensed vaccines against other pathogens do not necessarily completely prevent infection, a successful HIV vaccine will probably also need to elicit cell-mediated immune (CMI) responses capable of controlling HIV infection. This is difficult because the virus becomes persistently established in host-cell reservoirs within days of exposure, allowing only a small window of opportunity for CMI-based control.

Three HIV vaccine concepts have now advanced through efficacy trials and none controlled HIV infection as measured by viral load in the blood. In contrast, a small subset of HIV-infected people can control HIV infection to nearly undetectable levels without antiretroviral therapy[10], and some SIV vaccines can control pathogenic SIV infections to similarly low viral loads[11]. To solve this problem, three key issues need to be addressed. First, elucidating the mechanisms of CMI-based control of HIV infection in humans and of SIV in SIV-immunized monkeys would provide important leads. Second, improving functional assays of CMI responses would enhance preclinical and clinical prioritization of candidate vaccines. Third, researchers need to design and screen immunogens capable of outwitting HIV's ability to mutate rapidly and evade CMI responses.

Again, such complex challenges require multidisciplinary teams, and a different approach to funding translational research.

Enhancing translational research

Total global investment for HIV vaccine R&D for 2008 was US$868 million (see chart), a 10% decrease from 2007 (ref. 12). However, only 5–10% was focused directly on trying to solve the two major vaccine-design problems detailed above. Moreover, funding for translational research has generally been limited to 3–5 year programmes that primarily support small academic consortia, and lack many of the industrial-style disciplines needed for vaccine discovery and development. Collectively, such projects have a very low probability of success. In addition, academic scientists must split their time between research, getting grants, teaching and fulfilling administrative and managerial responsibilities, limiting their time focused on the scientific problems.



ADAPTED FROM REF. 12

The funding mechanisms from national public-sector research agencies have been effective in fostering basic research, primarily through investigator-initiated programmes. These should continue. However, these mechanisms are not optimal for attracting new talent to HIV vaccine research, fostering innovation in vaccine discovery, establishing links with industry or providing long-term multidisciplinary commitment. It is unfortunate then that philanthropic foundations and other donors aiming to fill the translational science gap have increasingly tilted towards the public-sector model.

There are examples of successful integration of basic and translational research practices that should be learned from and expanded on. These include the Neutralizing Antibody Consortium (NAC) set up by the International AIDS Vaccine Initiative (IAVI); the US National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) intramural Vaccine Research Center; and the recently established Ragon Institute in Boston, Massachusetts. Teams associated with these three institutions have been responsible for many of the most promising recent advances[2, 7, 10, 13, 14, 15].

These institutions have established practices that emphasize long-term (eight years or more) institutional commitment. They reward proven scientific leadership and track records rather than project-specific proposals; they try to link researchers with those from outside HIV vaccine R&D; and they limit major project reporting and reviews of laboratories to multi-year cycles, increasing time for HIV vaccine design.

Building on these successes, three new translational-research funding mechanisms should be instituted.

Translational-research teams must be established. The Howard Hughes Medical Institute (HHMI) successfully supports internationally recognized basic-research scientists with a salary plus a portion of laboratory costs for a minimum of five years, without restriction on their research direction. This attracts talented scientists and fosters innovation. Few HHMI-like mechanisms exist for teams focused on HIV vaccine translational research. Ten per cent of the annual investment in HIV vaccine R&D should be refocused to provide such a mechanism for HIV vaccine development.

Young investigator awards should be set up by major stakeholders of the Global HIV Vaccine Enterprise (http://www.hivvaccineenterprise.org) for scientists under age 35. These

awards would attract the best new scientists to the challenges of HIV vaccine R&D by offering 5–7 years of salary and flexible funding. Investigators would be free, within broadly defined research programmes, to redirect their funds as new data emerge, in exchange for expending at least 75% of their effort on the two major scientific problems noted above. Developing such grants will require stakeholders, including public-sector research agencies and non-profit foundations to invest in young scientists as components of multidisciplinary teams, rather than relying on traditional investments in specific projects.

Incentives for expanded biopharmaceutical investment need to be set up. Vaccines are made in industry, yet industrial involvement in HIV vaccine R&D is minimal because of the scientific challenges, market disincentives and opportunity costs. Support for industrial investment — from the Bill & Melinda Gates Foundation and IAVI — to Theraclone Sciences in Seattle, Washington, and Monogram Biosciences in San Francisco, California, led to the application of B-cell screening and micro-neutralization technologies central to the recent identification of a new target on HIV for broadly neutralizing antibodies2. Additional mechanisms to enhance biopharmaceutical investment, particularly in process development for vaccines, could include advanced market commitments, intellectual-property incentives, and direct public-sector support for vaccine R&D

In sum, major funders will bring a successful HIV vaccine closer by establishing long-term translational-research programmes, attracting scientific talent and technologies, providing greater incentives for industry participation and focusing on rational vaccine design. These initiatives should be formulated over the coming months, debated at the international AIDS Vaccine 2010 conference starting on 28 September in Atlanta, Georgia, and implemented by the beginning of next year. This effort will also provide a framework for the rational design of vaccines against other global infectious diseases

References

1. Rerks-Ngarm, S. *et al*. *N. Engl. J. Med.* **361**, 2209–2220 (2009). | Article | PubMed | ChemPort |
2. Walker, L. M. *et al*. *Science* **326**, 285–289 (2009). | Article | PubMed | ChemPort |
3. Hansen, S. G. *et al*. *Nature Med.* **15**, 293–299 (2009). | Article
4. Virgin, H. W. & Walker, B. D. *Nature* **464**, 224–231 (2010). | Article
5. Haase, A. T. *Nature* **464**, 217–223 (2010). | Article
6. Pancera, M. *et al*. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* **107**, 1166–1171 (2010). | Article | PubMed
7. Chen, L. *et al*. *Science* **326**, 1123–1127 (2009). | Article | PubMed | ChemPort |
8. Stamatatos, L., Morris, L., Burton, D. R. & Mascola, J. R. *Nature Med.***15**, 866–870 (2009). | Article
9. Burton, D. R. *et al*. *Nature Immunol.* **5**, 233–236 (2004). | Article
10. Miura, T. *et al*. *J. Virol.* **83**, 3407–3412 (2009). | Article | PubMed | ChemPort |
11. Koff, W. C. *et al*. *Nature Immunol.* **7**, 19–23 (2006). | Article
12. HIV Vaccines and Microbicides Resource Tracking Working Group*Adapting to Realities: Trends in HIV Prevention Research Funding* (July2009); available at http://www.hivresourcetracking.org.
13. Simek, M. D. *et al*. *J Virol.* **83**, 7337–7348 (2009). | Article | PubMed | ChemPort |
14. Hessell, A. J. *et al*. *Nature Med.* **15**, 951–954 (2009). | Article
15. Košmrlj, A. *et al*. *Nature* (in the press).

Share

Par Chronimed
Mardi 6 décembre 2011

La thérapie génique peut protéger contre le HIV. (in vivo chez la souris)

Gene therapy can protect against HIV

An introduced gene conveys long-lived resistance to HIV infection in mice.

Lauren Gravitz

30 November 2011

Gene therapy, an approach most commonly explored for curing chronic genetic diseases such as cystic fibrosis, may also prove practical for disease prevention. In research published today in *Nature*1, scientists in California show that a single injection — which inserted the DNA for an HIV-neutralizing antibody into the muscle cells of live mice — completely protected the animals against HIV transmission.

The road to a vaccine against HIV has proved to be far longer than originally anticipated. More than 2 million adults are newly infected with HIV every year and, nearly three decades after the virus was first identified, researchers haven't found a reliable way to prevent infection. The classic vaccine approach, which uses all or part of an inactivated virus to induce immunity, has yielded little success because HIV has managed to disguise most of the easily-recognised external structures that antibodies would target. Researchers have thus had a tough time finding a molecule that can induce even moderately broad responses against the virus in all its different mutations. So although it might sound extreme to use gene therapy as a preventative treatment for HIV/AIDS, the method could provide a much-needed alternative.Researchers hope to prevent the spread of HIV (virus particle pictured) by using gene therapy to get cells to produce antibodies.

MEDICAL RF.COM/SPL

David Baltimore, a virologist and HIV researcher at the California Institute of Technology in Pasadena, and his colleagues used a genetically altered adenovirus to infect muscle cells and deliver DNA that codes for antibodies isolated from the blood of people infected with HIV. The DNA is incorporated into the muscle cells' genome and programs the cells to manufacture the antibody, which is then secreted into the bloodstream. The tactic builds on earlier work by scientists at the Children's Hospital of Philadelphia in Pennsylvania, who in 2009 first described the effectiveness of this technique in preventing transmission of simian immunodeficiency virus, which is similar to HIV but infects monkeys2.

As for the rationale for using gene therapy for HIV: "This is something way out of the ordinary, and it's perfectly reasonable to say that there's no reason to do it if there's an alternative," says Baltimore. "But if there's no alternative — and that's where we're at today — then we should be thinking of new ways to protect people."

Dennis Burton, an immunologist at the Scripps Research Institute in La Jolla, California, who has developed a number of antibodies against HIV, agrees. "Obviously, the best thing of all is a vaccine. That's a tried-and-tested method that carries very few risks. But if that doesn't work, what's our fall-back position?" he asks. "We have these antibodies, and we have them available now. If this works in humans, and that's a reasonable supposition, you'd have something you can do now."

Prolonged protection

Baltimore and his colleagues tested five different broadly neutralizing antibodies, one at a time, in mice with humanized immune systems. Two of the antibodies, called b12 and VRC01, proved completely protective — even when the mice received doses of HIV that were 100 times higher than a natural infection. After 52 weeks, the levels of antibody expression remained high, suggesting that a single dose would result in long-lasting protection. "We showed that you can express protective levels of antibodies in a mammal and have that expression last for a long period of time," Baltimore says. "It sets the stage for human trials."

Providing patients with periodic doses of these antibodies throughout their lifetime would be safer than coaxing antibody production from muscle cells, but it would be far from cost-effective. The gene-therapy approach, by contrast, recruits muscle cells to act as antibody factories and could be administered using a single intramuscular shot.

Experts in the field are cautiously optimistic. "Mice and monkeys don't always tell the truth. It's a really interesting idea, and it should be assessed in clinical trials," says Wayne Koff, senior vice-president for research and development at the International AIDS Vaccine Initiative in New York. "Until someone shows that we can make these broadly neutralizing antibodies with a [classic] vaccine, I think this is an important concept that should be supported."

But both Burton and Koff caution that gene therapy comes with its own set of problems. Because the antibody DNA is permanently inserted into the genome, there's no way to turn it off if someone has an immune reaction against the antibodies. But it won't be known whether such side effects exist until the method is tested in people, something that Baltimore aims to do in the next few years. The researchers at the Children's Hospital of Philadelphia, meanwhile, hope to get the first round of human trials of their technique started before the end of 2012.

Nature doi:10.1038/nature.2011.9516

Share

Par Chronimed